Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über die Wirkung einiger differenter Antiekzematika auf die normale Meerschweinchenhaut

(Teere und Schieferöle in niederer Konzentration)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ingrid Schotola, geb. Hoos
aus Marburg/Lahn

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Über die Wirkung einiger differenter Antiekzematika auf die normale Meerschweinchenhaut

(Teere und Schieferöle in niederer Konzentration)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Ingrid Schotola, geb. Hoos
aus Marburg/Lahn

Marburg 1968

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am 19.12.68.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Prof. Dr. W. Straub
Referent: Doz. Dr.Dr. K. Salfeld
Correferent: Prof. Dr.C.G. Schirren

INHALTSVERZEICHNIS:

		Seite
A.	Einleitung	1
	I. Akanthose, ihre Entstehung u. Bedeutung	1
	II. Teere und Polyaethylenglykole	7
B.	Problemstellung	9
C.	Versuchsanlage und Methodik	13
D.	Ergebnisse	18
	I. Steinkohlenteer 1o % in PEG 4oo	18
	II. Steinkohlenteer 2 % in PEG 4oo	2o
	III. Ichthyol 1o % in PEG 4oo	21
	IV. Birkenholzteer 1o % in PEG 4oo	22
	V. Tumenolammonium 1o % in PEG 4oo	23
E.	Erörterung der Ergebnisse	24
F.	Zusammenfassung	28
G.	Tabellen und Abbildungen	32
H.	Literaturverzeichnis	38

A. EINLEITUNG

Durch wiederholten Kontakt mit einem Stoff wird die Haut in charakteristischer Weise verändert. Eine solche Beeinflussung kann manigfacher Art sein, die Stoffe primär toxisch, sensibilisierend oder akanthogen wirkend. Hier soll in erster Linie über den akanthogenen Effekt berichtet werden.

Als Akanthose bezeichnet man im wesentlichen eine Proliferation der Epidermiszellen durch vermehrte Zellteilung. Sie ist kenntlich an einer Verbreiterung der Epidermis durch Vermehrung der Zellagen im Stratum spinosum und Stratum granulosum als Folge einer erhöhten Mitoseaktivität. Epidermisverbreiterung und Mitoseaktivierung sind sichtbarer Ausdruck einer Reaktion der Haut auf endogene oder exogene Einflüsse (SCHAAF, 57).

Bei vielen klinisch erprobten und bewährten Externa ist über ihre exakte Wirkungsweise kaum etwas bekannt. Die einzelnen Inhaltsstoffe sind zwar auf ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften hin untersucht, über ihre präzise Wirksamkeit und Verträglichkeit auf gesunder und kranker Haut besteht noch manche Unklarheit. Es mußte daher nach prinzipiellen Versuchsanordnungen gesucht werden, die es möglich machen, exakte Untersuchungsergebnisse im Tierexperiment zu erhalten, um schon vor dem klinischen Versuch einige Angaben über die Eigenschaften der zu prüfenden Externa vorliegen zu haben. Eine solche Methode dürfte in dem von HODARA inaugurierten Akanthosetest vorliegen.

I. Akanthose, ihre Entstehung und Bedeutung

Die ersten Beobachtungen über entzündungserregende Reizstoffe, deren Wirkung mit Akanthose einhergeht, gehen auf HODARA (31) zurück, der Chrysarobin im Tierexperiment und an gesunder menschlicher Haut untersuchte. Mit der akanthogenen Wir-

kung des gleichen Stoffes beschäftigten sich JADASSOHN (35) und GAUDIN (17). JADASSOHN beobachtete, daß eine starke Akanthose nicht nur bei offensichtlich reizenden Chrysarobindosen auftrat, sondern auch dann, wenn die Konzentration so niedrig gehalten wurde, daß klinisch keinerlei entzündliche Erscheinungen sichtbar wurden, ein Hinweis darauf, daß klinisch nicht manifeste Reizwirkungen sich in histologisch fassbarer Akanthose kundtun. GAUDIN stellte fest, daß auch Vaseline und selbst Reibung an der Meerschweinchenhaut zu Akanthose führen; er nahm dabei die Dustin-Reaktion zu Hilfe, wobei durch Colchicin die Mitosen in der Metaphase gehemmt werden, die angeschoppten Metaphasenfiguren können dann leicht ausgezählt werden.

JADASSOHN und Mitarbeiter (43, 42, 41, 71, 4o, 36, 34, 8) haben das Verhalten verschiedener Salben und Sexualhormone an der Meerschweinchenflanke und -zitze zum Teil unter Auszählung der Mitosen untersucht und dabei festgestellt, daß die östrogenen Hormone elektiv eine starke Zitzenakanthose bewirken, und zwar schon in einer Konzentration von 1γ/ml (4o). Das Tempo der Vergrößerung der Zitzen war dabei besonders bemerkenswert. Die Veränderungen blieben über mindestens 2 Monate bestehen (34, 8).

SCHAAF und GROSS (61) testeten Pregneniolon, ein Steroid, das in bestimmter Konzentration an der Meerschweinchenhaut ebenfalls Ananthose bewirkte, ähnlich wie das geschlechtsspezifische Östradiol.

An der Bauch- oder Flankenhaut der Ratte wurde das Auftreten einer Akanthose vorwiegend unter dem Einfluß von Vitamin A und α-Tocopherol studiert (68, 54, 67, 2).

BUTCHER (12) und STEIGLEDER u. SCHULTIS (65) prüften verschiedene Substanzen wie Vaseline, Öle und Fette, sie stellten histologische Veränderungen fest und betonten, daß die Kenntnis von der Indifferenz eines Stoffes von wissenschaftlicher und praktischer Bedeutung sei.

An der Zitze des Meerschweinchens wurden Sensibilisierungsversuche durchgeführt, um die Frage zu prüfen, ob die Akanthose einen gewissen Schutz gegen äußere Einflüsse bieten könne (1o, 81). Dabei ergab sich, daß die Zitzenakanthose den ekzematogenen Effekt von Dinitrochlorbenzol abhält, wie das auch JADASSOHN (35) bei Chrysarobin sah.

An der Ratte wurden die ersten Versuche über Epidermisverschmälerung durch Corticosteron unternommen (1). An der Meerschweinchenzitze zeigte sich bei JADASSOHN kein Effekt (38), STUDER und FREY (69) erzielten bei parenteraler Cortisonzufuhr an der Rattenepidermis, sowohl an ruhender wie auch an zur Proliferation gebrachter Epidermis (mit Vitamin A, Testosteronpropionat), eine deutliche Verschmälerung und Mitosehemmung. Im scheinbaren Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von BERRES und POLEMANN (5), denen es nicht gelang, eine Cortisonwirkung an der Flanke des Meerschweinchens zu erzielen. STUDER (67) prüfte diesen Widerspruch zwischen Ratte und Meerschweinchen und stellte fest, daß bei der Ratte die Akanthose gehemmt, beim Meerschweinchen nicht beeinflußt wird. HEITE und ROMMEL (27) unternahmen abschließende Tierversuche am Meerschweinchen mit dem Ergebnis, daß bei durch Vaseline erzeugter Akanthose eine signifikante Verringerung durch Hydrocortison und Prednisolon auftrat; bei Externa, die zu stärkeren akanthotischen Wirkungen führten, war eine nach Steroidapplikation sonst zu beobachtende Epidermisverschmälerung nicht messbar. Vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Steroiden in unterschiedlicher Konzentration und Grundlage liegen von TONNIER (7o) vor.

SCHAAF und GROSS sowie BERRES fanden in ihren zahlreichen Versuchen je nach Art des verwendeten Stoffes oder Stoffgemischs keine Veränderung der Epidermis oder eine nach wiederholtem Kontakt resultierende Akanthose. Dabei fiel auf, daß die Anwendung einer Salbe ohne klinisch erkennbare Reizwirkung trotzdem zu einer erheblichen Akanthose führen kann.

Sie konnten nachweisen, daß histologisch faßbare Reizeffekte wie intra- und interzelluläres Ödem, Leukozyteneinwanderung usw. recht häufig der Epidermisverbreiterung parallel gehen; darüber hinaus zeigte das Auftreten einer Akanthose auffallende Übereinstimmung mit der klinischen Salbenverträglichkeit.

Darauf wurde dieses tierexperimentelle Modell von SCHAAF und GROSS (6o) 1953 als sogenannter "Akanthosetest" zur Prüfung der "Hautverträglichkeit" von Salben und Salbengrundlagen in die Dermatologie eingeführt. Die Autoren prägten den Begriff "Akanthosefaktor", um über die qualitative Feststellung einer Akanthose hinaus durch quantitative Messungen einen Zahlenwert über die Größe der eingetretenen Verbreiterung zu erhalten. Diese Untersuchungsmethode findet seither vielfache Anwendung. In der französischen kosmetischen Industrie soll sie bei der Beurteilung der Präparate weit verbreitet sein.

Bei einem Vergleich zwischen akanthogener Wirkung und mitoseanregender Fähigkeit, wobei ersteres an der Flanke, letzteres an der Zitze geprüft wurde, wiesen BRUN, BUJARD und JADASSOHN (6) nach, daß beide weitgehend gleichsinnig verlaufen. Dabei ist zu beachten, daß gewisse Stoffe ihre akanthogene Wirkung nur auf der Zitze entfalten (Hormoestrol, Oestron), andere bevorzugt auf der Flanke (Vaseline, Chrysarobin, Erucasäure) (9). Die Zunahme der Epidermisdicke ist damit nicht auf eine Quellung, sondern eine echte Vermehrung der Zellzahl, d.h. Zunahme der Zellreihen im Stratum spinosum, zurückzuführen. Das Auftreten einer Akanthose ist zu werten dafür, daß die Haut von einer Schädigung, einem entzündungserregenden Reizstoff, getroffen wurde.

Gegen diese Anschauung wandten sich in einem mehrfach diskutierten Beitrag OBERSTE-LEHN und WIEMANN (49), die bei Berücksichtigung der Lage der Schnitte zu den Haarreihen an der Bauchhaut des Meerschweinchens mit Kupfersulfat, Lanolin und Reibung weder Mitosevermehrung noch Akanthose fest-

stellen konnten. Sie folgerten daraus, daß das Meerschweinchenepithel zur Akanthose anscheinend unfähig sei. JADASSOHN und Mitarbeiter (37) erwiderten mit dem Hinweis auf Versuche an der Zitze und Kontrollversuche, SCHAAF (58) unternahm genauere Vergleiche in Hinblick auf Schnittführung und fand, daß es unwesentlich sei, ob die Schnittrichtung senkrecht oder parallel zu den Haarreihen geführt werde.

Vor der grundlegenden Arbeit von SCHAAF und GROSS (6o) hatte bereits BERRES (3) die Wirkung verschiedener Salbengrundlagen, medikamentöser Salben und Pasten untersucht. Er fand als obligate Veränderungen Akanthose und Ödem, deren graduelle Unterschiede der Indifferenz bzw. Differenz der gebrauchten Substanz entsprachen.

SCHAAF und GROSS (6o) diskutierten dann die therapeutische Verwertbarkeit ihrer vergleichenden Untersuchungen als Methode zur systematischen Prüfung von Salben, zumindest als Versuch, einige Wirkungen am Tier vorzutesten, da sie grosse Übereinstimmung mit der Klinik feststellen konnten. Sie machten aber die Beobachtung, daß Epithelverbreiterung auch ohne histologische Reizung und umgekehrt möglich ist. An der Meerschweinchenzitze machten JADASSOHN et al. (39, 11, 7) Versuche mit mitoseanregenden Stoffen (39), auch mit Kohlenwasserstoffen mit steigender Kettenlänge (11), später Studien über die Relation von chemischer Konfiguration und Akanthose an der Flanke (7), die von SCHAAF (59) erweitert wurden. Dem Einfluß von Metallsalzen wandte sich PASCHOUD (5o) zu.

Dann erhob sich die Frage nach der Morphologie und Genese der Hautveränderungen. BERRES (4) erhielt die prinzipiell gleichen Hautveränderungen wie nach Anwendung von Salben auch bei Behandlung mit Siliconen, Vaseline, Uhu und Silberbronze und sogar nach alleinigem Aufsetzen einer luftdicht abschließenden Kapsel auf die Haut. Die morphologischen Veränderungen waren also nicht spezifisch für Salben. Der Autor glaubte daher nicht an vermehrte Proliferation,

sondern an Dickenzunahme durch Quellung und Abbauhemmung. Die später auch von HEITE und KOCH (23) erzeugte sogenannte Kapselakanthose hat sich bei Mitosezählung als Retentionsakanthose erwiesen. Die Akanthose durch Salben war aber höher als die durch Luftabschluß, daher konnte die Salbenakanthose nicht nur als Abdeckeffekt, sondern mußte als Reizwirkung, die zur Proliferation führte, angesehen werden. Auch durch Röntgenstrahlen konnte man mit unterschwelligen Dosen sowie mit Dosen, bei denen bereits geringe Entzündungen beobachtet werden, Akanthose erzeugen (HEITE und HIRTE, 22). Bei Auszählung der Mitosen stellte sich jedoch hier heraus, daß es sich um eine Retentionsakanthose handelte, da die Mitosen vermindert gefunden wurden (HEITE und ULRICH, 28).

Die Akanthosemessungen waren immer nur am Deckepithel der behaarten Haut vorgenommen worden, obwohl auffiel, daß sich auch das Follikelepithel an auftretender Verbreiterung beteiligte. HEITE und PICKERODT (25) fanden bei Vaseline und Laurinsäure am Follikelepithel einen deutlich geringeren Akanthosefaktor als am Deckepithel und führten das darauf zurück, daß das Follikelepithel in seiner Ausdehnungsmöglichkeit behindert sei. Sie hatten ihre Untersuchungen aber nur mit zwei akanthogenen Stoffen vorgenommen. Bei einer größeren Anzahl von Testsubstanzen können die Verhältnisse vielleicht auch anders liegen.

Mit Hilfe der erwähnten Akanthoseversuche wird es also möglich, Stoffe mit spezifisch dermatotroper Wirkung zu erkennen und so für ihre therapeutische Verwendung eine gewisse Vorwahl zu treffen. Es muß betont werden, daß Akanthose nicht ohne weiteres als Ausdruck einer Hautschädigung angesehen werden kann, sondern im Gegenteil unter bestimmten Voraussetzungen als erwünschte Hautreaktion.

II. Teere und Polyaethylenglykole

In unseren Untersuchungen sollten als Testsubstanzen Steinkohlenteer (1o % und 2 %), Ichthyol (1o %), Birkenholzteer (1o %) und Tumenolammonium (1o %) verwandt werden, also praktisch häufig angewandte Teere in therapeutischen Konzentrationen. Das Lösungsmittel war Polyaethylenglykol 4oo.

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über Teere sind von SCHAAF (56) gemacht worden, der einzelne Teerfraktionen im Akanthosetest prüfte. Über Ichthyol liegen mehrere Veröffentlichungen vor, besonders von P.G. UNNA, der es 1884 in die Ekzemtherapie einführte (73, 74). Später wurden zu verschiedenen Zwecken Varianten entwickelt (P. UNNA jun.77, RUETE 53, KLEINE-NATROP 45, 46). Exakte Untersuchungen liegen hier auch nur von BERRES vor (4), der im Akanthosetest bei Applikation von reinem Ichthyol über 1o Tage einen Akanthosefaktor von etwa 2,5, über 3o Tage von 3,1 fand sowie erhebliche histologische Veränderungen. HAXTHAUSEN (21) prüfte reinen Steinkohlenteer im "patchtest".

Teere entstehen bei der trockenen Destillation von Steinkohle, Holz und ähnlichem. Steinkohlenteer enthält im wesentlichen Phenole, Naphthol, Anthracen, Anilin-, Pyridin- und Chinolinbasen, er reagiert alkalisch. Steinkohlenteer ist im ganzen stärker wirksam, überschreitet aber auch leichter die Reizschwelle und ist toxischer als die Holzteere. Diese enthalten Phenole, Terpene, Kresole, Homologe der Essigsäure und reagieren sauer. Nadelholzteere führen leichter zur Sensibilisierung und Ekzembildung als Laubholzteere, weshalb letztere bevorzugt werden.

Ichthammol (Ichthyol ^{R}) entsteht bei trockener Destillation von Seefelder Schiefern, die fossile Fischreste enthalten. Es entsteht ein schwefelhaltiger, öliger Teer, der mit konzentrierter Schwefelsäure behandelt wird. Die Ammoniumverbindung des ausgefallenen Produkts ist das

Ichthammol. Die Wirkung scheint durch den Schwefelgehalt und die hohe Emulsionsfähigkeit hervorgerufen zu sein.

Tumenol^{R} wird als Ammoniumsalz eines Schieferölsulfonates aus schwefelarmen Schiefern von Messel bei Darmstadt in gleicher Weise wie Ichthyol verwendet (HOPF 33, UNNA jun. 77, MÖLLER 48, v.CZETSCH-LINDENWALD 13).

Die als Lösungsmittel benutzten Polyaethylenglykole sind Kondensations- oder Polymerisationsprodukte des Aethylenglykol. Es sind Gemische mit verschiedenem Molekulargewicht, PEG 4oo hat ein durchschnittliches von 4oo und ist von glyzerinähnlicher Konsistenz. Die Konsistenz nimmt mit höherem Molekulargewicht zu. Die schweren werden Carbowaxe^{R} genannt. Sie sind als Salbengrundlagen, in kosmetischen Präparaten, Rasiercremes u.ä. weit verbreitet, da sie sich als ungiftig und nicht mehr sensibilisierend als andere gebräuchliche Salbenbestandteile erwiesen haben (STRAUSS 66, QUADBECK 51, SMYTH et al. 64).

Daher wurde Polyaethylenglykol 4oo auch von SCHAAF und GROSS (6o) im Akanthosetest untersucht und zeigte keine Akanthose, wie VONKENNEL (79) bestätigte. Daher konnte es als geeignetes Lösungsmittel angesehen werden.

B . PROBLEMSTELLUNG

Beim subakuten, chronischen und lichenifizierten Ekzem sind die am meisten gebräuchlichen Externa seit vielen Jahren die Teere. Besonders P.G. UNNA hatte sich ihrer Propagierung angenommen. RIECKE (52), SIEMENS (63), ZIELER und SIEBERT (82), GOTTRON und SCHÖNFELD (19), DARIER (15) und KEINING und BRAUN-FALCO (44) empfehlen besonders Steinkohlenteer, Ichthyol, Tumenolammonium und Birkenholzteer in verdünnter Form, wobei Steinkohlenteer sich wohl am besten bewährt hat. HERXHEIMER und BORN (29) betonen, daß bei der Ekzemtherapie besonders auf die Reizlosigkeit des Teers zu achten sei, in akuten Stadien des Ekzems sollte Teer eher vermieden werden.

SIEMENS (63) und MIESCHER (47) stellen fest, daß die Ekzemtherapie zum großen Teil empirisch entstanden ist. Die Beobachtungen über die Wirkungsweise des Teers sind vielfältig, aber nicht ganz einheitlich. P.G. UNNA (75) weist immer wieder auf die reduzierende Wirkung des Teers hin; außerdem wird ihm juckreizstillende, keimtötende, entzündungswidrige, anästhesierende, keratoplastische, keratolytische, anämisierende, hyperämisierende, abschwellende Wirkung zugeschrieben (62, 33, 77, 3o, 16). Dabei ist darauf hinzuweisen, daß die Konzentrationen und die Wahl der Teerart eine besondere Rolle spielen, denn es können sich daraus prinzipielle Unterschiede für die Wirkung ergeben. Außerdem ist von grundsätzlicher Bedeutung, ob die Applikation auf intakter Epidermis, auf dickerer oder dünnerer Hornschicht oder gar auf erodierter oder mazerierter Haut erfolgt (HOPF 33).

P.G. UNNA stellte fest, daß jedes länger bestehende Ekzem zu einer Epithelwucherung führt, also zur Akanthose. Dieses war vornehmlich der Grund, warum er sich mit der Teerwirkung beschäftigte und Beobachtungen über deren reduzierende Eigenschaften anstellte. Er glaubte, daß durch Sauerstoffentzug die Neubildung von Epithel und Mitosen ver-

hindert werde und dadurch eine Reduktion der Epidermisbreite resultiere (76). Nach HABERMANN (2o) kommt es aber zur Schädigung des Stratum germinativum und spinosum und damit zur Hyperkeratose und Akanthose. Nach WATERMAN (8o) werden Bindegewebe und Gefäße in Mitleidenschaft gezogen. Von HOPF (33) wird der Teereffekt auf eine nachhaltige Verkleinerung und Verengerung des Kapillarsystems zurückgeführt, woraus eine Abschwellung entzündlicher Gewebe resultiere. Besonders vermerkt wird ein schwacher reduzierender Einfluß auf die normale Epidermis. Bei empfindlicher Haut kann sich die Wirkung in ihr Gegenteil verkehren, ebenso bei zu hoher Konzentration, was bei der Schwellenreiztherapie ein erwünschter Effekt sein kann und nicht als generelle "Unverträglichkeit" zu betrachten ist. Im Gegensatz dazu meinen GOTTRON und SCHÖNFELD (19), daß der Steinkohlenteer durch Steigerung der arteriolären Durchblutung, erkennbar an der Erwärmung frisch geteerter lichenifizierter Hautbezirke, bei dem peripher vasopressorisch eingestellten endogenen Ekzematiker seine Wirkung entfaltet.

Eine entscheidende Frage ist natürlich, inwieweit man die an der Meerschweinchenhaut gewonnenen Ergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen kann, insbesondere auf die bei der Ekzemtherapie. OBERSTE-LEHN und WIEMANN (49) behaupteten, daß die Meerschweinchenhaut sich anders verhalte als die menschliche Haut, da sich beim Meerschweinchen die Veränderungen weniger am Epithel als im Bindegewebe abspielten. Beim Menschen komme es im allgemeinen nicht zu einer Akanthose als Unverträglichkeitsreaktion und daher erscheine es fragwürdig, ob die beim Meerschweinchen beschriebenen Epithelveränderungen den ekzematogenen oder entzündlichen Unverträglichkeitserscheinungen der menschlichen Haut gleichgesetzt werden könnten. Sie meinten, an pharmakodynamische Prüfungen an der Meerschweinchenhaut müsse man mit größerer Kritik herangehen. In der übrigen Literatur findet man aber fast nur

Befürworter des Akanthosetests als Prüfmethode. SCHAAF und GROSS (6o) meinten, daß Parallelen insofern bestehen, als lokal applizierte Stoffe, die am Meerschweinchen keine oder nur mäßige Akanthose herbeiführen, auch am Menschen relativ indifferent seien, solche mit größerem Akanthosefaktor am Menschen nicht in jedem Fall als indifferent angesehen werden können. Ihre experimentellen Ergebnisse stimmten mit der Klinik überein hinsichtlich Verträglichkeit der untersuchten Stoffe. VONKENNEL (79) unterstützte sie darin und stellte fest, daß sich der Akanthosetest für die gleichen Stoffe bei tierischer und menschlicher Haut analog verhält und empfiehlt ihn als Indikator für die Verträglichkeit von Salbenzusätzen (78), wie er von der französischen kosmetischen Industrie bereits benutzt wird.

BERRES (3) erwähnte, daß die Veränderung der Epidermis für die Frage der Differenz bzw. Indifferenz einer Salbe als Test dienen kann, BRUN (6) empfahl außer der Akanthose die Mitoserate zur Prüfung des Salbeneffekts, und auch v.CZETSCH-LINDENWALD und SCHMIDT-LA BAUME (14) wollten den Test als Kriterium zur Salbenbeurteilung herangezogen sehen, da die Ergebnisse am Menschen parallel laufen. Auch klinisch unterschwellige Reizwirkungen werden damit testbar, d.h. das Auftreten einer Akanthose als "reaction cutanée" auf einen nur unterschwelligen "Entzündungs"-Reiz gilt als Zeichen dafür, daß eine geringfügige Hautschädigung stattgefunden hat (HEITE und HIRTE 22). GOHLKE (18) hielt den Akanthosetest für eine objektive biologische Testmöglichkeit für die Verträglichkeit von Salbengrundlagen, der für jeden Hersteller von Cremes und Salben obligat sein müßte. Unter "Hautverträglichkeit" versteht man in erster Linie, daß eine Substanz bei Kontakt mit gesunder Haut keine entzündlichen Reaktionen und an erkrankter Haut keine Verstärkung der Krankheitserscheinungen hervorruft. Akanthose würde normalerweise nicht unbedingt wahrnehmbar und daher nicht als Symptom von Unverträglichkeit erscheinen. HÖFS und TUNGER (32)

warfen daher die Frage auf, für welche Form der Hautunverträglichkeit der erhöhte Akanthosefaktor einer Substanz signifikant sein kann. Ob als Initial- oder Partialsymptom einer Entzündung, damit als Reaktion auf toxische oder allergisierende Potenzen gewisser Substanzen, die zu Dermatitis oder Ekzem führen könnten? Oder als solitäre Reaktion auf einen Hautreiz, ohne daß daraus Unverträglichkeitsreaktionen erwachsen? Sie meinen, daß nach VONKENNEL Beziehungen zwischen Akanthosefaktorgrösse und toxischer oder allergisierender Irritationsfähigkeit bestehen.

Mit der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, bei einigen gebräuchlichen Antiekzematica in therapeutischer Dosierung mit Hilfe des Akanthosetests einen Einblick zu gewinnen in ihre Wirkungsweise in Bezug auf makroskopische, mikroskopische und akanthotische Veränderungen der Haut.

C. VERSUCHSANLAGE und METHODIK

Die Versuche wurden (wie bei BERRES (3) und SCHAAF u. GROSS (6o))an männlichen Meerschweinchen durchgeführt. Diese sind Ratten vorzuziehen (65), da die absolute Epidermisverbreiterung größer ist und so feinere Differenzierungen möglich sind. Obwohl nach HEITE, LUDWIG und PLAUT (24) weder Alter und Gewicht noch Geschlecht Einfluß auf die Epidermisbreite haben, wurden Tiere von 2oo - 3oo g verwandt. An beiden Flanken wurden 24 Stunden vor Versuchsbeginn 3 x 3 cm große Flächen mit der elektrischen Haarschneidemaschine enthaart.

Die zu untersuchende Teersubstanz wurde jeweils auf der linken Flanke mit einem Gummifingerling täglich 1 Minute lang eingerieben. Als Lösungsmittel wurde Polyaethylenglykol 4oo verwandt. Die rechte Flanke diente als Kontrolle, von der Voraussetzung ausgehend, daß streng symmetrisch gelegene Hautstellen gesunder Tiere sich gleich verhalten. Die Kontrollseite wurde täglich 1 Minute lang unter gleichem Druck mit Lösungsmittel ohne Testsubstanz eingerieben. Nach SCHAAF und GROSS (6o) soll zwar Reibung allein keinen Effekt haben, und auch Polyaethylenglykol 4oo ergab keine signifikante Akanthose (SCHAAF u. GROSS (6o), SCHAAF (56), SMYTH, CARPENTER u. WEIL (64), VONKENNEL (79). GAUDIN (17) und STEIGLEDER u. SCHULTIS (65) fanden aber eine Akanthose bei alleiniger Reibung.

Die Teersubstanzen wurden an 8 aufeinander folgenden Tagen appliziert. Die Salbenmenge ist dabei nicht von Einfluß, wie BERRES (4) feststellte. Eine Applikationsdauer von 8 Tagen muß als ausreichend betrachtet werden, um den überhaupt erreichbaren Effekt beurteilen zu können. SCHAAF u. GROSS (6o) strichen bei ihrer für den Akanthoseversuch grundlegenden Arbeit an 8 Tagen, und BERRES (4) gab an, daß die Applikationsdauer von lo Tagen ausreicht, da bei längerer Behandlung keine wesentlichen morphologischen

Änderungen auftreten. STEIGLEDER (5o) fand bei Ratten, daß nach lo Tagen der Höhepunkt der Akanthose erreicht ist. Auch SCHAAF (57) stellte bei Stoffen ohne Hormoncharakter nach lo, 2o und 3o Tagen den gleichen mittleren Akanthosefaktor fest. Bei BUJARD, BRUN u. JADASSOHN (9) trat auch bei 8otägiger Behandlung das Maximum der Akanthose bereits am lo. Tag auf.

Nach 2 und 4 Behandlungen sowie am 9., 11., 16. und 3o. Tag nach Versuchsbeginn wurden jeweils 3 Tiere durch Nackenschlag getötet. Die Beobachtungsdauer von 3o Tagen, bzw. 21 Tagen nach Applikationsende, läßt erwarten, daß die gesetzten Veränderungen, falls sie reversibel sind, sich völlig zurückgebildet haben. Frühere Ergebnisse (4) zeigen, daß die Rückbildung der morphologischen Veränderungen praktisch die gleiche Zeit erfordert wie die Entstehung, also etwa lo Tage. Es wurden etwa 2 x 2 cm große Flankenstücke exzidiert, wobei auf strenge Symmetrie zu achten ist. Sie wurden auf Pappkarton aufgeklebt und in lo % Neutralformalin in etwa physiologischer Dehnung fixiert, wobei nach HEITE u. RITTER (26) die relative Streuung der Meßwerte einheitlicher, wenn auch in Einzelwerten niedriger als ungedehnt, ausfällt. Kompression ist zu vermeiden. Die weitere histologische Aufarbeitungstechnik wurde möglichst konstant gehalten, um trotz unvermeidbarer Schrumpfung reproduzierbare Meßwerte zu erhalten. Die 6 Präparate einer Versuchsgruppe wurden prinzipiell gleichzeitig verarbeitet.

Fixierung nach folgendem Plan:

Neutralformalin	24 Stunden
Fließend wässern	1/2 Stunde
Alkohol 7o %	4 - 6 Stunden
Alkohol 8o %	4 - 6 Stunden
Alkohol 96 %	4 - 6 Stunden
Alkohol loo % I	4 - 6 Stunden
Alkohol loo % II	4 - 6 Stunden

Zedernholzöl I		4 - 6 Stunden
Zedernholzöl II		4 - 6 Stunden
Zedernholzöl III		4 - 6 Stunden
Abspülen in Xylol		1 Min. höchstens
Thermostat:	weiches Paraffin I	3 Stunden
	weiches Paraffin II	3 Stunden
	weiches Paraffin III	3 Stunden
	hartes Paraffin I	3 Stunden
	hartes Paraffin II	3 Stunden

Dann wurden Blöcke mit filtriertem hartem Paraffin gegossen, die vor der Aufbewahrung im Kühlschrank abgekühlt sein mußten. Die Einbettung erfolgte genau senkrecht, wobei die Präparate vorher so beschnitten sein mußten, daß die Schnittrichtung möglichst parallel der Haarrichtung (senkrecht der Haarreihe) verlief. Nach HEITE u. RITTER (26) ist auch ein Schnitt parallel der Haarreihe brauchbar, die Messung kann aber schwieriger sein. Auch SCHAAF (58) bestätigte diesen Befund, der von OBERSTE-LEHN u. WIEMANN (49) angezweifelt wurde, da sie so überhaupt keine Akanthose nachweisen konnten.

Das Schneiden der Paraffinblöcke erfolgte bei normierter Messerstellung mit normiertem Neigungswinkel. Von jedem Hautstück wurden 4 etwa 7 µ dicke Schnitte aus verschiedenen Hautarealen angefertigt. Anschließende Färbung nach folgendem Plan:

Entparaffinieren:	Xylol I	
	Xylol II	
	Alkohol 100 %	
	Alkohol 96 %	
	Alkohol 80 %	
	Wasser	je 5 Minuten
Hämalaun		10 Minuten
Fließend wässern		10 Minuten
Erythrosin		10 Sekunden
Mit Wasser abspülen		
Differenzieren:	Alkohol 70 %	

Alkohol 8o %	
Alkohol 96 %	je 5 Minuten
Alkohol loo % I	
Alkohol loo % II	
Xylol I	je lo Minuten
Xylol II	

mit Eukit eindecken.

Bei jedem Schnitt, der möglichst die Haare in Längsrichtung getroffen haben sollte, wurde die Epidermisdicke an lo über die ganze Breite des Präparates verteilten Stellen zwischen Stratum basale und Stratum lucidum gemessen, wobei hauptsächlich die schmaleren Anteile berücksichtigt wurden, um möglichst die eventuellen Schrägschnitte nicht zu erfassen. Nach den Forderungen von HEITE, LUDWIG u. PLAUT (24) waren die Meßstellen mindestens eine Follikelbreite vom Haarbalg oder Talgdrüse entfernt; die Basalzellschicht war möglichst palisadenförmig und das Stratum granulosum kompakt, wie es von einem senkrechten Schnitt zu erwarten ist.

Zur Messung wurde das Zeiss-Okularmikrometer benutzt und das Ergebnis der insgesamt 4o Einzel-Dickenmessungen in willkürlichen Mikrometereinheiten angegeben. Das Stratum corneum wurde unberücksichtigt gelassen, weil es unvermeidbar ist, bei der histologischen Aufarbeitung Artefakte zu erzeugen. Da der Stichprobenfehler des Mittelwertes bekanntlich, in Abhängigkeit von der relativen Streuung zwischen den Meßpunkten, mit der Wurzel der Stichprobenzahl kleiner wird, wären 25 Einzelmessungen genügend gewesen (26).

Zur Angabe der Akanthose der Epidermis hat es sich eingebürgert, statt der von HEITE, LUDWIG u. PLAUT (24) empfohlenen Differenz den Quotienten zwischen behandelter und unbehandelter Hautseite als Akanthosefaktor anzugeben. Als Maß für die Bewertung der untersuchten Stoffe dient der "Mittlere Akanthosefaktor", das arithmetische Mittel

der Akanthosefaktoren der 3 jeweiligen Versuchstiere.

Wenn hier von Akanthose gesprochen wird, so ist einschränkend zu sagen, daß nur die Verbreiterung, nicht aber die Mitosevermehrung ausgezählt wurde, was an sich erforderlich wäre. In Analogie zu früheren Untersuchungen ist echte Akanthose aber zu erwarten. Deshalb wurde die Anzahl der Zellagen im Stratum spinosum und granulosum ausgezählt, um eine echte Verdickung, nicht eine solche durch Ödem, zu demonstrieren.

D. ERGEBNISSE

Die Wirkungsweise der angewandten Externa wurde unter Berücksichtigung der folgenden Gesichtspunkte beurteilt:

a) Makroskopische Veränderungen während und nach der Applikation.

b) Mikroskopische Veränderungen während und nach der Applikation.

c) Akanthose, d.h. quantitative Epidermisverbreiterung und Anzahl der Zellagen im Stratum spinosum.

I. Steinkohlenteer 1o % in PEG 4oo

a) Makroskopische Beobachtungen.

Bereits nach der ersten Applikation zeigten die Versuchstiere Unruhe, kratzten oder scheuerten sich an den mit Teer behandelten Stellen. Nach den weiteren Applikationen - bis zum 9. Tag - verhielten sie sich jedoch unauffällig. Am 11. Tag begann sich das Haar an den Teststellen zu lichten, das bis dahin seitengleich nachgewachsen war, so daß am 16. Tag, also am 8. Tag nach der letzten Teerapplikation, ein deutlicher Haarverlust auf der einen Seite zu beobachten war. Von diesem Zeitpunkt ab wuchsen die Haare bis zum 3o. Tag wieder nach.

b) Mikroskopische Beobachtungen.

Zur Beurteilung wurden jeweils die Schnitte der unbehandelten mit denen der behandelten Seite jedes Tieres verglichen. Es wurde sowohl die Epidermis, als auch das Corium berücksichtigt.

Zuerst soll kurz auf das histologische Bild aller unbehandelten Seiten, d.h. der nur mit dem Lösungsmittel gestrichenen, eingegangen werden. Das Stratum corneum ist auf einer Anzahl von Schnitten vom Stratum granulosum ge-

trennt, sicher teils artefiziell durch die histologische Aufarbeitung. Es kommt eine kompakte Hornschicht ohne Struktur, lockere und netzige Hornlamellen, abgelöste und fast fehlende Hornschicht vor. Ein Stratum lucidum ist nicht erkennbar. Das Stratum granulosum besteht aus einer Zellage, deren Breite Schwankungen unterworfen ist. Die einzelnen Zellen sind, falls Zellgrenzen erkennbar sind, flach rhombisch. Die Kerne sind dicht, meist kräftig gefärbt, die Granula variieren in Menge und Grösse stark. Das Stratum spinosum hat meist 1 bis 2 Lagen mit nach oben hin flacher werdenden Zellen, die ohne scharfe Grenze in die Körnerschicht übergehen. Die Kerne sind kräftig gefärbt oder auch an aufgelockert erscheinenden Stellen blasig und heller. Es kommen auch vereinzelt Kerne vor, die wie geschrumpft aussehen und von einem hellen Plasmahof umgeben sind. Das Stratum basale umfaßt eine einzige Zellage, kubische Zellen, die nach allen Seiten unscharf abgegrenzt sind. Diese stehen dicht und lassen vereinzelt Mitosen erkennen. Das Corium erscheint dicht strukturiert, aber zellarm, Gefäße sind selten. Fleckförmige Rundzellanhäufungen sind möglich. Die Haare sind nicht sicher zu beurteilen, da sie nicht oft in ganzer Länge angeschnitten sind.

Auf der mit 1o %igem Steinkohlenteer behandelten Seite findet man am 2. Tag nach Versuchsbeginn (Abb. 6) im Bereich der Epidermis ein mäßig ausgeprägtes interzelluläres Ödem, das an einer Stelle allerdings fast zur Ausbildung eines spongiotischen Bläschens geführt hat. Das obere Corium ist kaum mehr zellreich als das der Kontrollseite, es finden sich einige rundkernige Elemente. Nur im Bereich stärker ausgeprägten epidermalen Ödems kann es zu einer Exozytose kommen. Am 4. Tag etwa gleiche, gering verstärkte Erscheinungsbilder. Am 9. Tag (Abb. 7) sind diese Veränderungen noch deutlicher ausgeprägt. Die Zellen der Malpighischen Schicht sind etwas gequollen und leicht achromisch im Vergleich mit der Kontrollseite. Das interzelluläre Ödem ist nahezu überall auffindbar, wobei es an manchen Stellen fast bis zur Bläschenbildung führt.

Im oberen Corium fallen erweiterte blutgefüllte Gefäße und ein diffuses, vorwiegend lymphozytäres Infiltrat auf, das manchmal die unteren Etagen der Epidermis durchsetzt. Eine akanthotische Verdickung der Epidermis ist beachtlich ausgeprägt, die Wand der supraseboglandulären Follikelportionen ist ebenfalls verdickt. Die erwähnten Veränderungen bilden sich allmählich zurück, so daß sie am 16. Tag nur noch diskret ausgeprägt sind. Am 3o. Tag sind keine erwähnenswerten Unterschiede im Vergleich mit der Kontrollseite zu finden, abgesehen von der geringgradigen persistierenden Akanthose (s. auch Abb. 8).

c) Akanthosefaktor.

Wie aus dem Kurvenverlauf (Abb. 1) und Tabelle 1 zu ersehen ist, verhalten sich Grad der Akanthose und Zahl der Zellagen im Stratum spinosum gleichsinnig. Der höchste Akanthosefaktor von 2,48 konnte am 9. Tag bestimmt werden. Im Stratum granulosum fand sich auf der Kontrollseite 1 Zellage, auf der different behandelten Seite meist 1, selten 2 Lagen, so daß diese Werte hier wie in späteren Aufstellungen nicht mit aufgeführt wurden.

II. Steinkohlenteer 2 % in PEG 4oo

a) Makroskopische Beobachtungen.

Bis zum 11. Tag konnten pathologische Veränderungen an den Tieren nicht wahrgenommen werden. Von diesem Zeitpunkt ab zeigte sich bei einem Tier ein geringer, im Gegensatz zur 1o %igen Teerausfertigung nur bis zum 16. Tag andauernder Haarausfall.

b) Mikroskopische Beobachtungen.

Abgesehen von der Akanthose entsprechen die entzündlichen Veränderungen weitgehend denen nach Applikation von 1o %-igem Steinkohlenteer mit dem Unterschied, daß sie schwächer ausgeprägt sind. Das interzelluläre Ödem scheint geringgradig zu sein, es tritt jedoch bereits am 2. Tag auf,

scheint am 4. Tag geringer zu sein und am 9. Tag wieder deutlicher, um nach Absetzen der Applikation allmählich abzuklingen. Auffällig sind am 2. Tag auch die verbreiterten Haarfollikel, die am 4. Tag erheblich aufgetrieben erscheinen und am 9. Tag sogar Hohlräume um die Haare aufweisen. Am 4. Tag tritt eine vorübergehende Exozytose auf, daneben zeigt sich ein geringes diffuses Infiltrat, das sich am 11. Tag zu umschriebenen Herden verdichtet und danach nur noch gelegentlich erkennbar ist. Die Kapillaren, die in den Anfangsschnitten noch strotzend gefüllt sind, zeigen in den späteren Untersuchungsschnitten zwar eine zahlenmäßige Vermehrung, erscheinen jedoch fast leer.

c) Akanthosefaktor.

Eine Akanthose wird vom 2. Tag ab erkennbar, erreicht mit einem Faktor von 1,91 ihren Höhepunkt am 11. Tag und verringert sich bis zum 30. Tag kontinuierlich. Auch hier geht parallel zur Epidermisverbreiterung eine Vermehrung der Zahl der Zellagen (Abb. 2, Tab. 2, Abb. 8).

III. Ichthyol 10 % in PEG 400

a) Makroskopische Beobachtungen.

Wie bei Steinkohlenteer in gleicher Konzentration zeigten die Tiere schon nach der ersten Applikation Kratzen und Beißen an den mit Ichthyol behandelten Stellen und allgemeine Unruhe. An späteren Tagen verhielten sie sich jedoch völlig unauffällig. Haarausfall oder Wachstumsstörungen wurden nicht beobachtet.

b) Mikroskopische Beobachtungen.

Abgesehen von der akanthotisch verdickten Epidermis sind die entzündlichen Veränderungen besonders am Anfang (2. und 4. Tag) zu finden. Sie äußern sich als eine mäßige Spongiose, Ödem des oberen Corium und diffuses Infiltrat, welches vorwiegend aus rundzelligen Elementen zusammenge-

setzt ist. Die Gefäße sind erweitert, blutgefüllt. Am 9. Tag scheinen diese Veränderungen geringgradiger zu sein. Am Ende des Versuchs ist das feingewebliche Bild auf beiden Seiten sehr ähnlich. Nur bei einem Tier besteht am 3o. Tag noch eine ausgeprägte Akanthose, wobei auch die entzündlichen Veränderungen noch immer zu finden sind.

c) Akanthosefaktor.

Aus Tabelle 3 und Abbildung 3 ersieht man, daß der Akanthosefaktor mit 1,87 am 9. Tag den höchsten Wert erreicht, parallelgehend mit einer Vermehrung der Zellagen. Nur bei dem schon erwähnten Tier besteht am 3o. Tag ein Akanthosefaktor von 1,79, die übrigen Akanthosewerte fallen nach Behandlungsende deutlich ab.

IV. Birkenholzteer lo % in PEG 4oo

a) Makroskopische Beobachtungen.

Im Vergleich zur Kontrollseite konnten keine pathologischen Veränderungen an den Applikationsstellen beobachtet werden.

b) Mikroskopische Beobachtungen.

Die Intensität der entzündlichen Veränderungen läuft hier in etwa parallel mit dem Grad der akanthotischen Verdickung. Das am 2. und 4. Tag mäßig ausgeprägte intra- und interzelluläre Ödem im oberen Corium ist am 9. Tag besonders deutlich. In der unteren Epidermis sind an manchen Stellen initiale spongiotische Bläschen zu erkennen. Das überwiegend diffuse Infiltrat im oberen Corium ist aus rotundozellulären Elementen und Leukozyten zusammengesetzt . Die sonst orthokeratotische Verhornung ist an einer Stelle inselförmig parakeratotisch. Es ist keine Bevorzugung der Follikelwandungen bezüglich der Akanthose zu sehen. Die erwähnten Veränderungen bilden sich nach Absetzen

der Teerapplikationen allmählich zurück, so daß am 3o. Tag abgesehen von einer minimalen Akanthose keine feingeweblichen auffälligen Veränderungen zu sehen sind.

c) Akanthosefaktor.

Aus Tabelle 4 und Abbildung 4 ist zu entnehmen, daß, obwohl ein Ödem vornehmlich am 2. Tag erkennbar ist, der Akanthosefaktor mit 1,98 am 9. Tag den höchsten Wert erreicht. Auch hierbei ist die Zahl der Zellagen an diesem Tag die höchste.

V. Tumenolammonium 1o % in PEG 4oo

a) Makroskopische Beobachtungen.

Die Tiere zeigten keinerlei Besonderheiten.

b) Mikroskopische Beobachtungen.

Die histologischen Veränderungen entsprechen weitgehend denen nach Birkenholzteer, die entzündlichen Veränderungen sind nach Tumenolanwendung diskret ausgeprägt; es besteht ein schütteres Infiltrat im oberen Corium, sehr mäßiges interzelluläres Ödem, hier und da vakuolisierte Zellen. Ein solcher Befund ist vorwiegend am 9. Tag zu erheben.

c) Akanthosefaktor

Tumenol weist, wie aus Tabelle 5 und Abbildung 5 hervorgeht, den höchsten Akanthosefaktor von 2,23 am 9. Tag auf. Der Akanthosefaktor nimmt vom 4. bis zum 9. Tag stark zu, um am 11. Tag mit einem Wert von 1,45 nur noch mäßig erhöht zu sein. Die Zunahme der Zellagenzahl entspricht der Höhe der Akanthose.

E. ERÖRTERUNG der ERGEBNISSE

In Ergänzung der mitgeteilten Befunde muß noch einmal hervorgehoben werden, daß vereinzelt auch auf der Kontrollseite geringgradige mikroskopisch faßbare Veränderungen auftraten, die durch Reiben, Lösungsmittel oder andere Faktoren hervorgerufen sein konnten. Diese wurden außer acht gelassen, da die Fragestellung im wesentlichen die akanthogene Wirkung der Teere und Schieferöle war.

Bei allen applizierten verdünnten Stoffen tritt schon im Anfang der Behandlung eine Akanthose auf, die bis auf geringe Variationen beim Steinkohlenteer am Tag nach Absetzen der Behandlung ihren höchsten Wert erreicht. Die akanthotische Wirkung der 1o %igen Ausfertigungen von Birkenholzteer, Tumenolammonium und Ichthyol zeigt nur unwesentliche Unterschiede, die maximalen Akanthose-Werte liegen bei 1,98, 2,23 und 1,87. Auch der maximale Wert für Steinkohlenteer in 2 %iger Ausfertigung (AF 1,91) liegt in diesem Bereich, wird jedoch statt am 9. Tag erst am 11. Tag erreicht. Eine Erklärung dafür kann nicht gegeben werden. Die akanthotische Wirkung von 1o %iger Steinkohlenteerausfertigung liegt mit 2,48 gering über den erwähnten Werten. Nebenbei bemerkt bedeuten bei SCHAAF u. GROSS (6o) mittlere Akanthosefaktoren von 1 - 1,5 noch keine effektive Verbreiterung, hingegen wird ein solcher von 1,6 - 1,9 als deutliche, wenn auch noch mäßige, ein solcher von 2 - 4 als starke und von über 4 als sehr starke Akanthose angesehen.

Auffallend bei einem Vergleich der Kurvenverläufe ist, daß der Akanthoseanstieg in den ersten beiden Tagen rasch verläuft, es am 4. Tag zu einem Abfall kommt, von dem nur Steinkohlenteer in 1o %iger Ausfertigung eine Ausnahme macht, dann folgt ein Anstieg bis zum Ende der Applikation mit der erwähnten Ausnahme bei 2 %igem Steinkohlenteer. Der Abfall bis zum 3o. Tag nach Behandlungsbeginn

erfolgt bei Birkenholzteer, Tumenol und Ichthyol ziemlich rasch bis auf minimale Werte, nur Steinkohlenteer, besonders in lo %iger Ausfertigung, zeigte einen verlangsamten Rückgang der Akanthose.

Der Grad der Akanthose bei Steinkohlenteer ist offensichtlich konzentrationsabhängig.

Die Auszählung der Anzahl der Zellagen ergibt eine mit der Akanthose gleichsinnig verlaufende Tendenz, eine grössenmäßige Zuordnung der Werte ist in Anbetracht der geringen Anzahl der Zellagen jedoch nicht möglich, Werte um das Doppelte der Kontrollseite sind jedoch offenbar vorhanden. Eine Epidermisverbreiterung wäre auch ohne Zellvermehrung möglich, und zwar als intra- und interzelluläre Quellung. Bei Zellvermehrung ist zu unterscheiden zwischen einer vermehrten Zellregeneration im Stratum basale bei regelrechtem Zellabbau und einem verlangsamten Zellabbau bei regelrechter Regeneration. In jedem Falle der Zellvermehrung ist der reguläre Ablauf aus dem Gleichgewicht gebracht. Eine Zellvermehrung hat bei den vorgetragenen Untersuchungen stattgefunden, was die Auszählung der Zellagen zeigt.

Wie in den mikroskopischen Beobachtungen geschildert, geht die Akanthose hier mit entzündlichen Veränderungen einher, dabei auch und vor allen Dingen mit Ödem, dem eine mehr oder weniger starke zellige Infiltration zugesellt ist. BERRES (3) hielt schon 1952 die Akanthose mit Symptomen der Entzündung für obligat verknüpft. Zeitpunkt und Akuitätsgrad müßten mit der Akanthose jedoch nicht unbedingt parallel verlaufen. Diese Ansicht findet auch hier ihre Unterstützung. Im allgemeinen verlaufen der Grad der Akanthose und der der Entzündung parallel außer bei Ichthyol, bei dem am Anfang die entzündlichen Veränderungen stärker zu sein scheinen als am 9. Tag auf der Höhe der akanthogenen Wirkung.

Für das im allgemeinen beobachtete Abfallen des Akanthosefaktors am 4. Versuchstag gegenüber dem 2. Tag läßt

sich im histologischen Bild keine plausible Erklärung finden, die Anzahl der Zellagen gibt keinen Aufschluß. Vielleicht ist der rasch einsetzende Anstieg des Akanthosefaktors auf ein interzelluläres Ödem zurückzuführen, dem erst später echte Zellvermehrung folgt. Zweifelsohne wird eine Akanthose durch ein interzelluläres Ödem bei gleicher Zellagenzahl stärker sein als bei fehlendem Ödem. HÖFS und TUNGER (32) sehen sogar die Akanthose um den 10. Tag als Mischprodukt aus Quellung und Entzündung an. Sie ließen die Höhe des Akanthosefaktors allein nicht als Maßstab einer "Hautunverträglichkeit" gelten. SCHAAF (57) untersuchte in zahlreichen Tests die Abhängigkeit der Nebenwirkungen von der Höhe des Akanthosefaktors und fand heraus, daß bei Akanthosefaktoren unter 2,5 die Nebenwirkungen im allgemeinen klein sind, bei höheren Akanthosefaktoren häufiger, aber keineswegs obligat, und er wies darauf hin, daß Akanthose gegen hautreizende und entzündungserregende Stoffe schützen kann. Daher ist Akanthose nicht ohne weiteres als Ausdruck einer Hautschädigung, sondern als unter bestimmten Vorstellungen erwünschte Hautreaktion anzusehen. Nach SCHAAF und GROSS (60) sowie SCHAAF (56) kann die akanthotische Verdickung der Epidermis allerdings auch ohne entzündliche Reaktion auftreten. Je nach der Fragestellung können also Stoffe für die klinische Prüfung herangezogen werden, die im Tierexperiment keine Verbreiterung und keine Reizwirkung, nur eine Verbreiterung bzw. nur eine Reizwirkung oder schließlich eine Verbreiterung und eine mehr oder weniger starke Reizwirkung feststellen lassen. Dabei ist natürlich immer die der Gebrauchskonzentration naheliegende Verdünnung zu untersuchen.

Die in vorhergehenden Untersuchungen (SALFELD und ORTH, 55) gewonnenen Beobachtungen bezüglich zwei Akanthosetypen nach ihrer Lokalisation im follikulären und interfollikulären Abschnitt konnten bei Anwendung von verdünnten Ausfertigungen gleicher Substanzen nicht gemacht werden, die akanthogene Wirkung zeigte in allen Bereichen

etwa gleiche Ausprägung.

Neben den schon erwähnten Besonderheiten des Verhaltens von Steinkohlenteer zu dem anderer Teere und Ichthyol findet man solche auch hinsichtlich der Beeinflussung des Haarwachstums. Während die 10 %ige Steinkohlenteerausfertigung einen Haarausfall vom 11. bis 16. Tag bewirkte, ja selbst die 2 %ige noch einen, wenn auch geringen Haarausfall hervorrief, fand sich eine Beeinflussung nach Ichthyol, Birkenholzteer und Tumenol nicht. Diese Beobachtung kann als weitere Bestätigung des nicht übereinstimmenden Verhaltens der Meerschweinchenhaut mit der menschlichen Haut aufgefaßt werden. Erfahrungsgemäß stimulieren nämlich 2 %ige Teerspiritusapplikationen das Haarwachstum beim Menschen. Beim Meerschweinchen dagegen scheinen sie einen Epilationseffekt zu haben.

Aus dem Verhalten des Akanthosefaktors nach Applikation verschiedener Teere und Ichthyol muß gefolgert werden, daß der Akanthosefaktor zwar ein Kriterium für den Irritationseffekt einer Substanz und auch für ihre akanthogene Wirkung darstellt, daß diese Fähigkeiten aber nicht unbedingt einen Aussagewert über den therapeutischen Effekt einer Substanz beinhalten. Zellagenzahl, Zellgröße und interzelluläres Ödem in ihrer quantitativ unterschiedlichen Zusammensetzung ergeben das Ausmaß der Epidermisverbreiterung. Welcher dieser drei Faktoren eine Übereinstimmung mit dem therapeutischen Effekt einer Substanz aufweist, ist bisher nicht bekannt. Die Wirkung einer Substanz darf deshalb nicht gleichgesetzt werden mit ihrer therapeutischen Wirkung bzw. ihrem Irritationseffekt (vgl. VONKENNEL, 79). Die akanthogene Wirkung eines Stoffes auf die normale Epidermis scheint vielmehr nach eigenen, mit den therapeutischen Erfahrungen nicht übereinstimmenden Regeln zu verlaufen.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von Steinkohlenteer, Ichthyol, Birkenholzteer und Tumenolammonium in lo %iger Ausfertigung, Steinkohlenteer auch in 2 %iger Ausfertigung auf unvorbehandelte Meerschweinchenhaut wurde untersucht. Es ergab sich:

1. Die Haut reagiert mit Akanthose, wahrscheinlich Proliferationsakanthose, und unterschiedlicher, allgemein mäßiger Entzündung.

2. Die Akanthose erreicht ihren Höchstwert nach dem Ende der Applikationen mit mittleren Akanthosefaktoren um 2 und fällt dann ab.

3. Die Zunahme der Akanthose verläuft nicht kontinuierlich, am 4. Tag nach Versuchsbeginn liegen die Werte niedriger als am 2. Tag.

4. Bei Steinkohlenteer ist der Grad der Akanthose abhängig von der Konzentration. Die Akanthose persistiert vergleichsweise lange.

5. Der Grad der Akanthose und das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen laufen parallel außer bei Ichthyol.

6. Makroskopisch sichtbare Veränderungen treten als Haarverlust nur bei Applikation von Steinkohlenteer auf, was mit klinischen Erfahrungen nicht übereinstimmt.

Tabelle 1: Steinkohlenteer 1o % in PEG 4oo

Exzisions-tag	Akanthosefaktor 1	2	3	Mittl. AF	Zellagen Str. spinosum Testseite	Kontrollseite
2	1,63	1,42	1,27	1,44	2	1
4	1,79	2,11	1,9o	1,93	3	1 - 2
9	2,51	2,44	2,5o	2,48	3	1
11	1,76	1,71	1,8o	1,76	3	1 - 2
16	1,87	1,o9	2,15	1,7o	3	1 - 2
3o	1,27	1,24	1,72	1,41	2 - 3	1 - 2

Tabelle 2: Steinkohlenteer 2 % in PEG 4oo

Exzisions-tag	Akanthosefaktor 1	2	3	Mittl. AF	Zellagen Str. spinosum Testseite	Kontrollseite
2	1,48	2,o2	1,51	1,67	2	1
4	1,17	1,18	1,57	1,31	2	1 - 2
9	1,62	1,96	1,54	1,71	3	1 - 2
11	1,99	1,95	1,78	1,91	3	1 - 2
16	1,67	1,56	1,81	1,68	2	1
3o	1,1o	1,27	--	1,19	2	1 - 2

Tabelle 3: Ichthyol 1o % in PEG 4oo

Exzisions-tag	Akanthosefaktor 1	2	3	Mittl. AF	Zellagen Str. spinosum Testseite	Kontrollseite
2	1,43	1,85	1,5o	1,59	2	1
4	1,32	1,15	1,74	1,4o	1 - 2	1
9	1,95	1,86	1,79	1,87	2 - 3	1
11	1,58	1,52	1,69	1,6o	1 - 2	1
16	1,26	1,13	1,41	1,27	1	1
3o	1,79	o,99	o,78	1,19	1	1

Tabelle 4: Birkenholzteer 1o % in PEG 4oo

Exzisions-tag	Akanthosefaktor 1	2	3	Mittl. AF	Zellagen Str. spinosum Testseite	Kontrollseite
2	1,42	1,33	1,57	1,44	2 - 3	1
4	1,47	1,39	1,29	1,38	2 - 3	1
9	2,2o	1,9o	1,85	1,98	3	1 - 2
11	1,93	1,45	1,58	1,65	2	1
16	1,26	1,16	1,26	1,23	2	1
3o	1,24	o,91	--	1,o8	1 - 2	1

Tabelle 5: Tumenolammonium 1o % in PEG 4oo

Exzisions-tag	Akanthosefaktor 1	2	3	Mittl. AF	Zellagen Str. spinosum Testseite	Kontrollseite
2	1,36	1,44	1,58	1,46	2	1 - 2
4	1,29	1,3o	1,46	1,35	3	1 - 2
9	2,25	2,15	2,3o	2,23	3 - 4	1
11	1,42	1,39	1,53	1,45	2 - 3	1
16	1,28	1,26	1,o4	1,19	2	1
3o	1,11	o,99	1,14	1,o8	1 - 2	1 - 2

Abb. 1

Steinkohlenteer 1o %

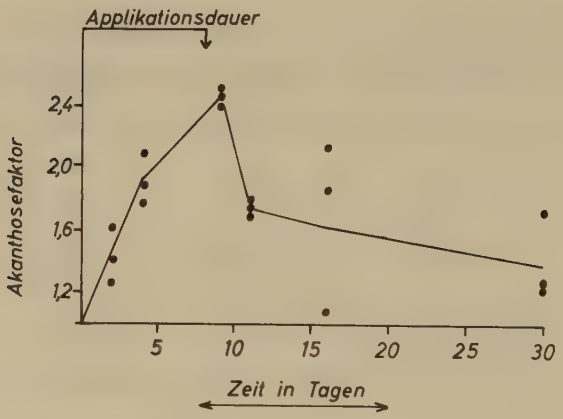


Abb. 2

Steinkohlenteer 2 %

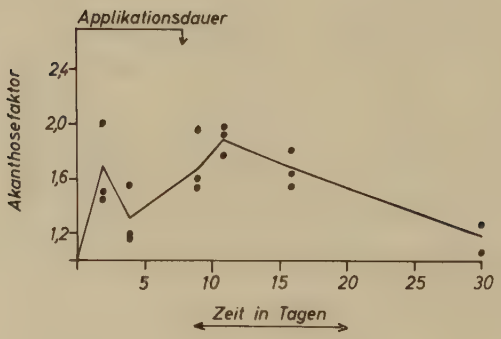


Abb. 3

Ichthyol 1o %

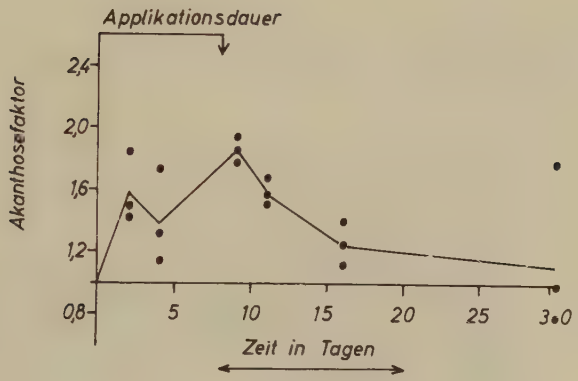


Abb. 4

Birkenholzteer 1o %

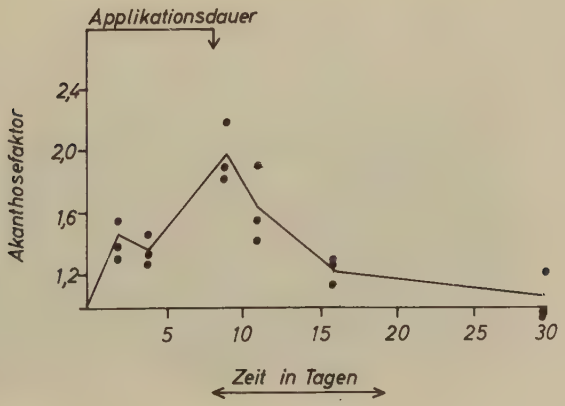


Abb. 5

Tumenolammonium lo %

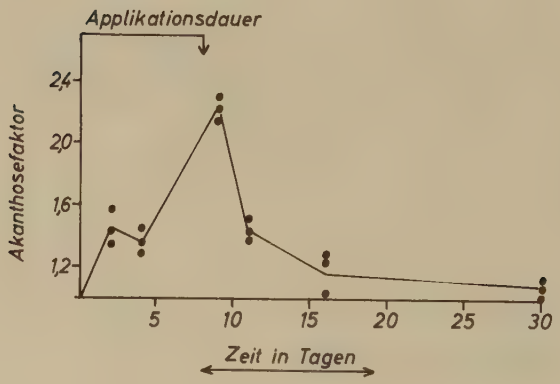
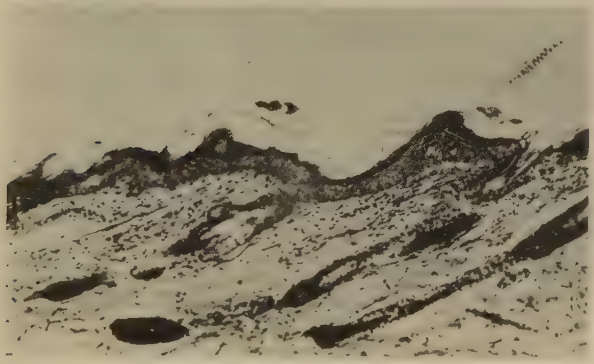


Abb. 6
Steinkohlenteer lo %

Behandelte Seite, 2. Versuchstag
HE-Schnitt, Vergrößerung 83 x
Geringe Akanthose, mäßiges interzelluläres Ödem, Corium kaum vermehrt zellreich, einzelnes spongiotisches Bläschen.



Kontrollseite

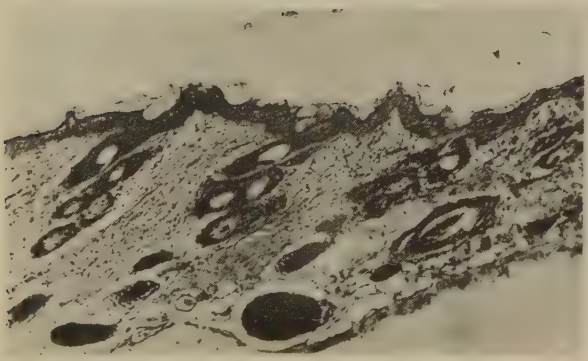
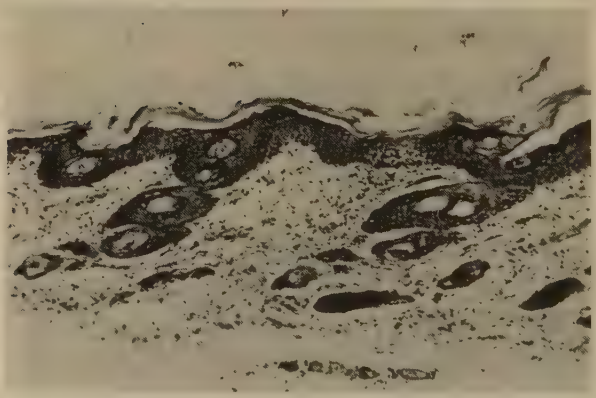


Abb. 7 Steinkohlenteer lo %

Behandelte Seite, 9. Versuchstag
HE-Schnitt, Vergrößerung 83 x
Deutlich akanthotisch verdickte Epidermis,
interzelluläres Ödem, Exocytose



Kontrollseite

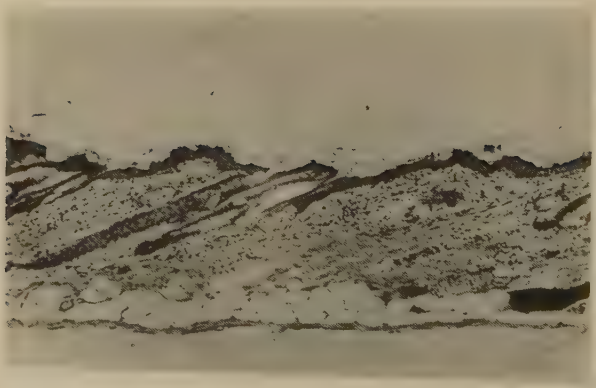
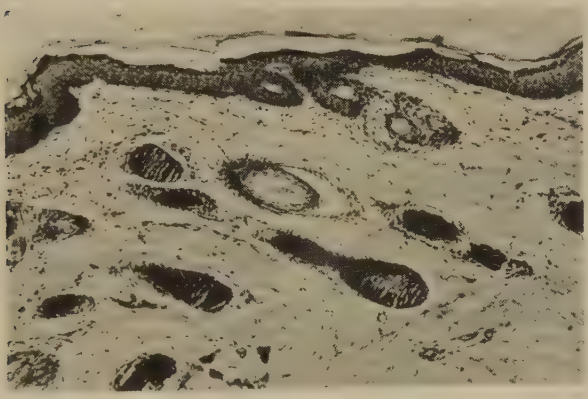


Abb. 8 Steinkohlenteer 2 %

Behandelte Seite, 3o. Versuchstag
HE-Schnitt, Vergrößerung 83 x
Lediglich geringgradige Akanthose



Kontrollseite

H. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAKER,B.L. and W.L.WHITAKER — Growth inhibition in the skin following direct application of adrenal cortical preparations The Anat. Rec. 102, 333-348 (1948)

2. BERN,H.E., ELIAS,J.J, PICKETT,P.B., POWERS,T.R., HARKNESS,M.N. — The influence of vitamin A on the epidermis Amer.J.Anat. 96, 419-441 (1955)

3. BERRES,H.H. — Morphologische Veränderungen der Meerschweinchenhaut nach Salbeneinwirkung Arch.Derm.Syph. 194, 259-269 (1952)

4. BERRES,H.H. — Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben Arch.klin.exp.Derm 203, 541-555 (1956) und 556-569 (1956)

5. BERRES,H.H. und G.POLEMANN — Experimenteller Beitrag zur Cortisonwirkung auf die Epidermis Zschr.f.Haut-u.Geschl.Krh 124, 194-200 (1953)

6. BRUN,R., BUJARD,E., JADASSOHN,W. — Effet de divers onguents sur l'épiderme du cobaye Dermatologica (Basel) 111, 107-110 (1955)

7. BRUN,R., BUJARD,E. et JADASSOHN,W. — Effet acanthogène d'acides et alcools aliphatiques appliqués sur le flanc de cobaye Dermatologica (Basel) 115, 35-39 (1957)

8. BUJARD,E., BRUN,R., JADASSOHN,W. — De l'effet prolongé d'une seule application locale d'un oestrogène sur la tétine du cobaye mâle Dermatologica (Basel) 110, 232-235 (1955)

9. BUJARD,E., BRUN,R., JADASSOHN,W. — Expérimences sur l'acanthose chez le cobaye Dermatologica (Basel) 114, 171-177 (1957)

10. BUJARD,E., JADASSOHN,W. BRUN,R., PAILLARD,R. — Des effets, mito-excitateur on necrosant, de quelque substances sensibilisantes Acta allerg. (Kopenhagen) 6, 161-167 (1953)

11. BUJARD,E., JADASSOHN,W. et R.PAILLARD — Action de quelques hydrocarbures sur l'épiderme Dermatologica (Basel) 106, 161-165 (1953)

12. BUTCHER,O. — The effects of applications of various substances on the epidermis of the rat J.Invest.Dermat. 16, 85-9o (1951)

13. v.CZETSCH-LINDENWALD,H. und F.SCHMIDT-LA BAUME — Salben, Puder, Externa Berlin, Göttingen, Heidelberg 195o Springer-Verlag

14. v.CZETSCH-LINDENWALD,H. und F.SCHMIDT-LA BAUME — Die äußeren Heilmittel 195o-1955 Berlin 1956

15. DARIER,J. — Dermatologie Bern 1949

16. FÜRST, — In: Hdb. d. Haut- u. Geschl.Kr. herausgegeb. v. J.Jadassohn Band V/1, Seite 149 (193o)

17. GAUDIN,P. — Acanthose par Chrysarobine, Vaseline et frottement Dermatologica (Basel) 97, 2o8-215 (1948)

18. GOHLKE,H. — Gebräuchliche Salbengrundlagen in der Kosmetik unter dem Gesichtswinkel der Resorption, Penetration und Hautverträglichkeit beleuchtet J.f.med.Kosmetik 1955, 21o-212

19. GOTTRON,H.A. und W.SCHÖNFELD — Dermatologie und Venerologie III/1

2o. HABERMANN, — In: Hdb. d. Haut- u. Geschl.Kr. herausgegeb. v. J.Jadassohn Band V/1, Seite 15o (193o)

21. HAXTHAUSEN,H. — Die therapeutische Wirkung von Hydrocortisonsalbe und Teer auf experimentell hervorgerufene ekzematöse Reaktion Dermatologica (Basel) 115, 272-276 (1957)

22. HEITE,H.J. und H.HIRTE — Zur tierexperimentellen Auslösung der Akanthose durch Röntgenstrahlen Hautarzt 1o, 72-76 (1959)

23. HEITE,H.J. und H.J.KOCH — Über die experimentelle Akanthose unter einer luftdicht abschließenden Kapsel Arch.klin.exp.Derm 212, 365-373 (1961)

24. HEITE,H.J., LUDWIG.M, und R.PLAUT, — Zur Kritik des Begriffs Akanthose"Faktor" Dermatologica (Basel) 118,27-43 (1959)

25. HEITE,H.J. und H.PICKERODT — Vergleichende Messungen am Deck- und Follikelepithel bei der experimentellen Akanthose der Meerschweinchenflanke Arch.klin.exp.Derm 214, 24o-249 (1962)

26. HEITE,H.J. und K.RITTER — Fehlerkritische Studie zur Messung der Epidermisbreite beim Akanthose-Test Dermatologica (Basel) 124, 4o6-419 (1962)

27. HEITE,H.J., ROMMEL,F. — Über den Einfluß von Hydrocortison bzw. Prednisolon auf die experimentelle Akanthose Derm.Wschr. 138, 1oo5-1o14 (1958)

28. HEITE,H.J. und Ch. ULRICH — Epidermisdicke, Zellzahl und Mitoserate in der Meerschweinchenhaut unter dem Einfluß verschiedener Röntgenbestrahlungsbedingungen Arch.klin.exp.Derm 21o, 625-64o (196o)

29. HERXHEIMER,K. und W.BORN — Über die Teerbehandlung von Hautkrankheiten Therapie der Gegenwart, Jg. 64, Heft 1, 24-27 (1923)

3o. HERXHEIMER,K. und W.BORN — Über die Teerbehandlung von Hautkrankheiten Abhandlungen aus der Ges.f. Derm.u.Syph. Neue Folge, Heft 4, 1 (1923)

31. HODARA,M. — Histologische Untersuchung über die Wirkung des Chrysarobins Mh.prakt.Derm. 3o, 53-69 (19oo) und 31, 2o1-268 (19oo)

32. HÖFS,W. und TUNGER,W. — Akanthose- und Keratosetest als Prüfmethoden für Salbengrundlagen Derm.Wschr. 139, 97-115 (1959)

33. HOFF,G. — Die Teerbehandlung in der Dermatologie Zschr. f. Haut- u. Geschl.Krh.23, 166-171 (1957)

34. ISLER,H., JADASSOHN,W. et E.BUJARD — Effets précoce et tardif de faibles doses d'oestrogène appliquées sur la tétine du cobaye Schweiz.med.Wschr.79, 1ool-1oo2 (1949)

35. JADASSOHN,W. — Zur Wirkung von Chrysarobin auf die Haut Schweiz.med.Wschr.74, 1143-1149 (1944)

36. JADASSOHN,W. und H.E.FIERZ — Sexualhormonprobleme Vjschr.d.Naturf.Ges.Zürich 88,(1943)

37. JADASSOHN,W., BRUN,R. und E.BUJARD, — Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt Einige Bemerkungen zur Arbeit von H. Oberste-Lehn und F.W.Wiemann. Arch.klin.exp.Derm.21o, 322-326 (196o)

38. JADASSOHN,W., BUJARD,E., PAILLARD,R. et G.ADÉ
A propos de la résorption percutanée de la désoxycorticostérone et de la cortisone
Schweiz.med.Wschr. 82, 1331-1332 (1952)

39. JADASSOHN,W., BUJARD,E., FIRMENICH,R. und H.ISLER
Action de substances mitoexcitatrices sur l'épiderme
II Dermosifilogr. 25, Suppl., 48-55 (1951)

4o. JADASSOHN,W., UEHLINGER,E., FIERZ,H.E.
Über die Wirkung von weiblichen Sexualhormonen auf das Epithel der Meerschweinchenzitze
Schweiz.med.Wschr. 71, 6-8 (1941)

41. JADASSOHN,W., UEHLINGER,E., MARGOT,A.
The nipple-test. Studies in the local and systemic effects on topical applications of various sex-hormones
J.Invest.Dermat. 1, 31-43 (1938)

42. JADASSOHN,W., UEHLINGER, E. and W.ZUERCHER
Zur Vergrößerung der Meerschweinchenbrustwarze durch Hormone; der "lokale Follikulineffekt"
Klin.Wschr. 16, 313-314 (Februar 1937)

43. JADASSOHN,W., UEHLINGER, E. and W.ZUERCHER
Zur Vergrößerung der Meerschweinchenbrustwarze durch Hormone
Helv.med.acta 4, 199-2o8 (April 1937)

44. KEINING,E. und O.BRAUN-FALCO
Dermatologie und Venerologie
München 1961, J.F.Lehmann-Verlag München

45. KLEINE-NATROP,H.E.
Kühlwirkung von Ichthyol
Hautarzt 1, 224-226 (195o)

46. KLEINE-NATROP,H.E.
Klinische Gesichtspunkte zu einer neuen Anwendungsform von Schieferöl-Sulfonaten in der Oberflächentherapie
Dtsch.med.Wschr. 195o I, 713-715

47. MIESCHER,G.
Zur Therapie des Ekzems
In: Fortschritte d.prakt. Derm.u.Ven. herausgegeb.v.A. Marchionini
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955

48. MØLLER,L.O.
Pharmakologie
Verlag Benno Schwabe & Co.
Basel-Stuttgart 1961

49. OBERSTE-LEHN,H. und F.H.WIEMANN
Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt
Arch.klin.exp.Derm 2o9, 539-55o (1959)

5o. PASCHOUD,J.M.
Über den Einfluß perkutan angewandter Metallsalze auf die Haut des Meerschweinchens
Dermatologica (Basel) 112, 323-334 (1956)

51. QUADBECK,G. — Äthylenglykol und verwandte Verbindungen als pharmazeutische Lösungsmittel
Chem.Ztg 74, 91 (1950)

52. RIECKE,E. — Lehrb.d. Haut- u. Geschl.Kr.
Stuttgart 1962

53. RUETE,A.E. — Über "Leukichthyol"-Calcium
Derm.Wschr. 111, 663-665 (1940)

54. SABELLA,J.D., BERN,H.A. and R.H.KAHN — Effect of locally applied vitamin A and estrogen on rat epidermis.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 76, 499-503 (1951)

55. SALFELD,K. und F.ORTH — Über die Wirkung einiger differenter Antiekzematica auf die normale Meerschweinchenhaut
Arch.klin.exp.Derm 211, 368-382 (1965)

56. SCHAAF,F. — Akanthosetest mit Teer und Teerkohlenwasserstoffen
Dermatologica (Basel) 115, 374-381 (1957)

57. SCHAAF,F. — Die Epidermisverbreiterung im Tierexperiment
DermWschr. 139, 297-305 (1959)

58. SCHAAF,F. — Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt.
Einige Bemerkungen zur Arbeit von H. Oberste-Lehn und F.W.Wiemann
Arch.klin.exp.Derm.210, 327-330 (1960)

59. SCHAAF,F. — Chemische Konstitution und Wirkung im Akanthosetest
Dermatologica (Basel) 123, 362-374 (1961)

60. SCHAAF,F. und F.GROSS — Die Reaktion der Haut gegenüber äußerlich applizierten Stoffen
Dermatologica (Basel) 106, 170-175 (1953)

61. SCHAAF,F. und F.GROSS — Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Steroiden auf die Haut
Arch.klin.exp.Derm. 205, 312-320 (1957)

62. SIEBERT,C. — Dermatologische Arzneimittel
In: Hdb. d. Haut- u. Geschl.Kr.
herausgegeb. v. W.Jadassohn
Band V/1, Seite 473 ff.

63. SIEMENS,H.W. — Allgemeine Diagnostik und Therapie der Hautkrankheiten
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952

64. SMYTH,F., CARPENTER,Ch.P. und S.WELL
The Toxicology of the Polyethylene Glycols
J.Amer.Pharm.Ass. 39, 349-354 (1950)

65. STEIGLEDER,G.K. und K.SCHULTIS
Experimentelle Untersuchungen zur Epidermisverbreiterung
Arch.klin.exp.Derm. 202, 567-576 (1955/56)

66. STRAUSS,M.Z.
Sensitization to polyethylene glycols (Carbowaxes)
Arch.Derm. 61, 420-425, (1950)

67. STUDER,A.
in: L.Weissbecker
Probleme des Hypophysen-NNR-Systems
S. 75, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1953

68. STUDER,A. und J.R.FREY
Über Hautveränderungen der Ratte nach großen oralen Dosen von Vitamin A
Schweiz.med.Wschr. 79, 382-384 (1949)

69. STUDER,A., FREY,J.R.
Wirkung von Cortison auf die ruhende und die mit Vitamin A oder Testerosteronpropionat zur Proliferations gebrachte Epidermis der Ratte
Dermatologica (Basel) 104, 1-18 (1952)

70. TONNIER,H.
Über die experimentelle Prüfung von entzündungshemmenden Steroiden an der menschlichen Haut
Berufsdermatosen 8, 25-46 (1960)

71. UEHLINGER,E., W.JADASSOHN and H.E.FIERZ
Mitoses occuring in the acanthosis produced bei hormones
J.Invest.Derm. 4, 331 (1941)

72. UNNA,P.G.
Die Histopathologie der Hautkrankheiten
In: Lehrb.d.spez.path.Anat.

73. UNNA,P.G.
Über Ichthyol
Mh. f. prakt.Derm 1897, 533
Das seborrhoische Ekzem
Mh. f. prakt.Derm. 1897, 6, 827-846

74. UNNA,P.G.
Ichthargan und Ichthoform
Derm.Mh. 32, 76-78 (1901)

75. UNNA,P.G.
Ekzem
In: Hdb. d. Haut- u. Geschl.Kr. herausgegeb. von Mracek
Band 2, 169 (1905), Seite 233

76. UNNA,P.G.
In: Hdb. d. Haut- u. Geschl.Kr. herausgegeb. v. J. Jadassohn
Band V/1, Seite 149 (1930)

77. UNNA,P. jun. — Leukichthol
DermWschr.1935 I, 54-59

78. VONKENNEL,J. — Experimentelle Ergebnisse und praktische Erfahrungen von verschiedenen Salbengrundlagen
Pharm.Z. (Frankfurt) 89, 31o (1953)

79. VONKENNEL, J. — In: F.Leiss und K.H.Peter
Die Silicone in Medizin, Pharmazie und Lebensmittelindustrie
Arzneimittelforsch. 4, I: 571-575,
II: 614-622 (1954)

8o. WATERMAN, — In: Hdb. d. Haut- u. Geschl.Kr.
herausgegeb. v. J. Jadassohn
Band V/1, Seite 151 (193o)

81. WECK de, A., BRUN,R. — De l'eczéma expérimental (A propos de l'effet protecteur de l'acanthose)
Dermatologica (Basel) 114, 91-1o1 (1957)

82. ZIELER,K. und C.SIEBERT — Behandlung der Haut und Geschlechtskrankheiten (194o)

Lebenslauf

Am 21.3.1940 wurde ich als Tochter des Forstbeamten Georg Hoos und dessen Ehefrau Erika geb. Zirbes in Marburg/Lahn geboren.

Nach Volksschuljahren von Herbst 1946 bis Frühjahr 1951 in Somplar, Kreis Frankenberg, und Stammen, Kreis Hofgeismar, besuchte ich 9 Jahre lang das Gymnasium in Hofgeismar, wo ich am 3.3.1960 das Abitur ablegte.

Darauf begann ich das Medizinstudium. Ich studierte in den vorklinischen Semestern an der Universität Erlangen und legte dort am 17.11.62 das Physikum ab. Danach ging ich ab Wintersemester 1962/63 an die Universität Marburg, wo ich, bis auf das Sommersemester 1963 an der Universität Innsbruck, mein klinisches Studium verbrachte. Dieses schloß ich nach 11 Studiensemestern mit dem Staatsexamen am 15.6.1966 ab.

Im April 1966 heiratete ich Helmger Schotola.

Vom 20.6.1966 bis 31.8.1967 hatte ich eine Assistenzarztstelle am Pathologischen Institut des Kantonsspitals Aarau, Schweiz. Vom 1.10.1967 bis 31.1.1968 war ich als Medizinalassistentin an der I. Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg. Seit 1.2.1968 bin ich am Stadtkrankenhaus Braunschweig, um zum Abschluß der Medizinalassistentenzeit in der Frauenklinik und Inneren Klinik tätig zu sein.

Heimatanschrift:
3521 Stammen, Bremer Str. 70

Derzeitige Wohnung:
33 Braunschweig, Fichtengrund 4

Meine akademischen Lehrer waren
die Herren Professoren und Dozenten

in Erlangen:

Bauer, Fiesselmann, Fleischmann, Grosch, Haug, Hett, Keidel, Leonhardt, May, Meuwsen, Schwemmle, Stammer, Trincker, Weinland

in Innsbruck:

Ganner, Hittmair, Hörbst, Huber, Lang, Scharfetter, Scheminsky, Tapfer

in Marburg:

Berendes, Braun-Falco, Dittrich, Dölle, Du Mesnil de Rochemont, Exner, Gedigk, Hamm, Hartmann, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Jakob, Kottmeyer, Lang, Linneweh, Mann, Martini, Marx, Maurath, Neubauer, Overbeck, Rodeck, Rohen, Salfeld, Sauer, Schleyer, Schmid, Schölmerich, Schrappe, Schwaiger, Siegert, Siess, Stender, Straub, Streicher, Würterle.